

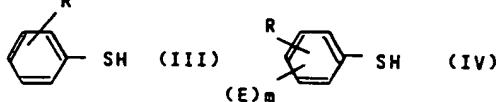
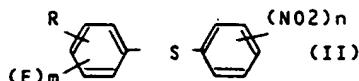
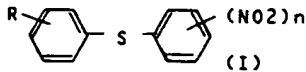
SEITI * B05 90-098035/13 *J0 2048-564-A
Prodn. of substd. thiophenol derivs. - useful as starting material for pharmaceuticals, agrochemicals or functional materials

SEITETSU CHEM IND KK 10.08.88-JP-200978
C03 E14 (19.02.90) C07c-319/12 C07c-323/09

10.08.88 as 200978 (33TT)
Prodn. of substd. thiophenol derivatives (IV) comprises subjecting a nitrophenyl sulphide (I) to a nucleophilic reaction, reacting the resultant substd.-nitrodiphenyl sulphide (II) with a thiophenol (III) in the presence of a base to give (IV) and recycling (I), which is simultaneously produced, as a carrier. In (I)-(IV) (R = H, 1-4C alkyl, nitro or halogen; n = 1 or 2; E = halogen, sulphonate acid, sulphonate acid alkali metal salt, nitro, acetyl, carboxy or benzenesulphonyl; m = 1 or 2).

USE/ADVANTAGE - (IV) is useful as a starting material for pharmaceuticals, agrochemicals or functional materials. The present process gives (IV) in high yield with high purity through simple step. (10pp Dwg.No.0/0)

C90-042389



TAIH * B03 90-098036/13 *J0 2048-568-A
Low toxicity 1-(2-propyl: pentanoyl)-2-pyrrolidinone - for use as brain metabolism activator, brain function improver and brain protector

TAIHO PHARM KK 10.08.88-JP-200988
(19.02.90) A61k-31/40 C07d-207/27

10.08.88 as 200988 (97WB)
1-(2-Propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone (I), a brain metabolism activator contg. (I), a brain protector contg. (I) and a brain function improver contg. (I), are claimed.

In an example, 125 ml valproic acid are dissolved in 400 ml dry benzene. 7.6 ml oxalic acid chloride are added to it under cooling and stirring at room temp. for 20 min. 0.1 ml DMF is added and stirred at room temp. for 13 hrs. and then the solvent is removed in vacuo. The residue is vacuum stdt. and extraction of b.pt. 60 to 61 deg.C/11 torr. is collected to give 109.6 g valproyl chloride (II). 8.5 g pyrrolidin-2-one and 16.3 g (II) are dissolved in 140 ml methylene chloride (III) and ice-cooled. 16.8 ml triethylamine/20 ml (III) are added to it and stirred at room temp. for 30 min. and refluxed on an oil bath at 60 deg.C for 3 hrs. and then cooled. 20 ml water is added and stirred and 0.5 l ethyl acetate is added and the aq. layer is washed with water, 1 N HCl, water, 5% NaCO₃ and water successively and dried with anhydrous MgSO₄. The solvent is stdt. off in vacuo and the residue is vacuum distilled to collect the fraction of b.pt. 111 to 113 deg.C/11 torr. to give 17.3 g (I). (I) shows a remarkable increase of GABA in mouse brain at a dose of 2.4 mmol/kg giving a peak of 30 min. after the dose. (7pp Dwg.No.0/0)

ADIR- B03 90-09835/02 =J0 2048-567-A
Di: strontium salt of pyrrolyl tetra:carboxylic acid - has good bio: dispersability, useful in treating osteoporosis, ageing, and hepatic disorder

ADIR & CIE 28.06.88-FR-008729
(19.02.90) *EP-349432-A A61k-31/40 C07d-207/34
29.06.88 as 186247 (4pp)

JOTA- B03 90-031021/05 =J0 2048-569-A
New 1-(2-fluorophenyl)(4-fluorophenyl) phenyl methyl-1H-imidazole - useful as antifungal agent, prep'd. from tri:phenyl-chloromethane cpd. and imidazole

JOTA VLIACHI ESPANA (URIA-) 28.07.88-EP-112239
C02 (19.02.90) *EP-352352-A A61k-31/41 C07d-233/62
28.07.88 as 268344 (12pp)

REA B03 89-062370/09 =J0 2048-570-A
Minodoxil prodn. - via new 2,4-di:amino-pyrimidine derivs.
L'OREAL SA 31.07.87-LU-086960
D21 E13 (19.02.90) *EP-304648-A C07d-233/50
29.07.88 as 188536 (9pp)

MERI B03 89-338449/46 =J0 2048-571
New 6-des:methyl-6-exo-methylene derivs. of lovastatin specifically 1-pyranyl:ethyl-6-phenyl:thio - or phenyl sele methyl-8-acetyl:oxy-naphthalene

MERCK & CO INC 30.06.88-US-213870
(19.02.90) *US4866186-A C07d-309/30
29.06.88 as 65525 (9pp)

TAIS * B02 90-098038/13 *J0 2048-572
Bis(methylene dioxy) bi:phenyl cpds. - useful for chronic hepatic or liver cirrhosis treatment

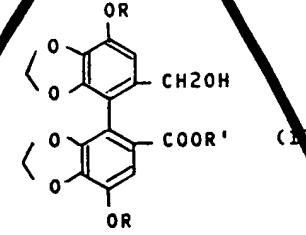
TAISHO PHARMACEUT KK 04.08.88-JP-195280
(19.02.90) A61k-31/36 C07d-317/68 C07d-493/16
04.08.88 as 195280 (33JS)

Bis(methylenedioxy) biphenyl cpds. of formula (I) are new, where

= 1-6C alkyl or phenyl and R' = H or 1-6C alkyl.
Prodn. of (I) comprises reaction of a lactone of formula (V) w/ an alcohol of formula R' OH (VI), followed by optional hydrolysis where R' = R'' other than H.

USE - (I) are useful for treatment of hepatic diseases e.g. chronic hepatitis or liver cirrhosis. (I) may be administered orally parenterally in the form of tablets, pills, granules, injections ointments at a daily dose of 0.5-5 mg/kg. (7pp Dwg.No.0/0)

C90-042389



BEEC B03 90-031472/05 =J0 2048-573
New 2-heterocycl-1-normone derivs. - useful as antibacterial agents, prep'd. e.g. by cyclizing new N-acyl:methyl-mon:amide
BEECHAM GROUP PLC 30.06.88-GB-015626
(19.02.90) *EP-352909-A A61k-31/42 C07d-407/06 C07d-413/24
29.06.88 as 168229 (40pp)

EPRO AG B02 90-008726/02 =J0 2048-574
New and known 4R-tetra:hydro-folic acid derivs. - prep'd. in racemic 5,10-methine-tetra:hydro folic acid via fractional crystallization

EPRO AG 29.06.88-DE-821875
(19.02.90) *EP-348641-A C07d-475 C07d-487/1
29.06.88 as 168237 (9pp)

FERO B02 90-068904/02 =J0 2048-575
New di:hydroxy-fused heterocycl quinoline derivs. - useful glutamate receptor antagonists for treating e.g. epilepsy, psych and dementia

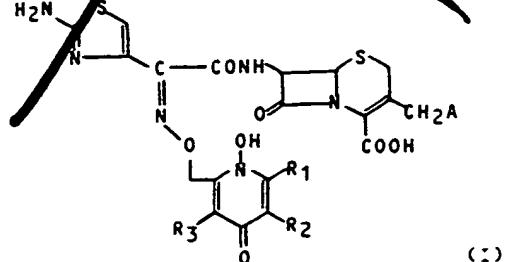
FERROSAN A/S 29.06.88-DK-00366
(19.02.90) *EP-348672-A A61k-31/43 C07d-487/04
29.06.88 as 164091 (17pp)

MELI B02 90-046285/07 =J0 2048-576
New cephalosporin cpds. having antibacterial activity - react. against *Pseudomonas aeruginosa* and beta lactamase-producing bacteria

MELJI SEIKA KAISHA 10.08.88-JP-200652
(19.02.90) *EP-354576-A A61k-31/54 C07d-501/22
10.08.88 as 200652 (33MM)

Cephalosporin cpds. (I) and their pharmaceutically acceptable salts or esters are new: (where R1 = opt. substd. lower alkyl; R2 and each = H or OH; A = H or a nucleophilic residue).

USE - (I) have antibacterial activity against Gram-positive Gram-negative bacteria, partic. against *Pseudomonas* microorganisms producing beta-lactamase. (I) can be administered in the form of injections, capsules, tablets, powders or suppositories at daily doses of 200-3000mg for adults. (13pp)



⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 平2-48564

⑫ Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)2月19日

C 07 C 323/09
319/12
323/22
323/62
323/65
323/66
// C 07 C 319/20

8217-4H
8217-4H
8217-4H
8217-4H
8217-4H
8217-4H
8217-4H

審査請求 未請求 請求項の数 12 (全10頁)

⑭ 発明の名称 核置換チオフェノール誘導体の製造方法

⑮ 特 願 昭63-200978

⑯ 出 願 昭63(1988)8月10日

⑰ 発明者 五田 博 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 製鉄化学工業株式会社研究所内

⑱ 発明者 加藤 邦興 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 製鉄化学工業株式会社内

⑲ 出願人 製鉄化学工業株式会社 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

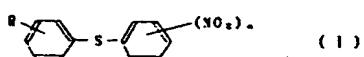
明細書

1. 発明の名称

核置換チオフェノール誘導体の製造方法

2. 特許請求の範囲

(I) 一般式 (I)



そのアルカリ金属塩、ニトロ基、アセチル基、カルボキシル基、またはベンゼンスルホニル基を、nは0に依存せず1または2の整数を示す。またRは前記と同じである。)

で変わされる核置換ニトロジフェニルスルフィド類となしこれを塩基の存在下

一般式 (II)

(ここにRは水素原子、C₁~C₆のアルキル基、ニトロ基またはハロゲン原子を、nは1または2の整数を示す。)

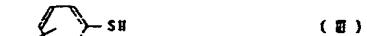
で変わされるニトロジフェニルスルフィド類を求電子置換反応させて

一般式 (III)



(ここにRはハロゲン原子、スルキン酸もしくは

で変わされる核置換チオフェノール誘導体を製造し、同時に生成する一般式 (I) で変わされるニトロジフェニルスルフィド類をキャリアーとして



(ここにRは前記と同じである。)

で変わされるチオフェノール類と反応させ

一般式 (IV)



(ここにRは前記と同じである。)

で変わされる核置換チオフェノール誘導体を製造し、同時に生成する一般式 (I) で変わされるニトロジフェニルスルフィド類をキャリアーとして

特開平2-48564 (2)

リサイクルすることを特徴とする核置換チオフェノール誘導体の製造方法。

(2) 一般式(1)で表わされる化合物が2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドである請求項
(1)記載の方法。

(3) 一般式(1)で表わされる化合物が2-ニトロフェニルフェニルスルフィドまたは4-ニトロフェニルフェニルスルフィドである請求項(1)記載の方法。

(4) 求電子置換反応が塩素を用いるクロル化反応である請求項(1)記載の方法。

(5) 求電子置換反応が異素を用いるプロム化反応である請求項(1)記載の方法。

(6) 求電子置換反応がクロル硫酸または無水硫酸を用いるスルキン化反応である請求項(1)記載の方法。

(7) 求電子置換反応がニトロ化反応である請求項
(1)記載の方法。

(8) 求電子置換反応がアセチル化反応である請求
項(1)記載の方法。

で扱われるは置換チオフェノール誘導体の新規な製造方法に関するものである。これらの化合物は医薬、農薬、機能性材料などの原料として広範な用途のある非常に有用な化合物である。

(従来の技術)

従来これら核置換チオフェノール誘導体の製造方法は化合物ごとに数多く知られている。

①クロルチオフェノール、例えば4-クロルチオフェノールについてはチオフェノールを塩素化して4-クロルスルフェニルクロリドを製造し、続いてこれを還元する方法 (U.S.P. No 3 331205, U.S.P. No 3 474139)、フェニルメルカブト酢酸を塩素化して4-クロルフェニルメルカブト酢酸を製造し、これを酸化、続いて還元する方法 (U.S.P. No 3 296308)、4-クロルベンゼンスルホニルクロリドを亜鉛、リン等で

還元する方法 (U.S.P. No. 3326981, ケミカルペリヒテ 99, 376 (1966)).

(9) 求電子置換反応がベンゼンスルホニル化反応である請求項(1)記載の方法。

(10) 塩基が水酸化ナトリウムである請求項(1)記載の方法。

(11) 一巻式(図)で表わされる化合物がチオフェノールである請求項(1)記載の方法。

(12) ハロゲン化炭化水素と水よりなる2相系溶媒中で反応を行う請求項(1)記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)



(ここに E はハロゲン原子、スルホン酸もしくはそのアルカリ金属塩、ニトロ基、アセチル基、カルボキシル基、またはベンゼンスルホニル基を、R は水素原子、C₁ ~ C₆ のアルキル基、ニトロ基またはハロゲン原子を、m は 1 または 2 の整数を示す。)

11(5)1132(1975))、4.4.一頁
クロロジフェニルスルフィドと硫化水素とを気相
で反応させる方法（特開昭55-17362）等
が知られている。しかしながらどの方法も高純度
の製品が得られない、工程が長い、淡水処理が困
難である、収率、転化率が低いなどの欠点を有し
ており、コスト的にみても工業的に満足すべき方
法とは言い難い。

② 4-メルカプトベンゼンスルホン酸については
4-アミノベンゼンスルホン酸をジアゾ化し、硫
化ナトリウムと反応させ、さらに亜鉛で還元する
方法 (Zh. Obshch. Khim., 34 (6) 2066
(1964))、ジフェニルジスルフィドをスル
ホン化した後、亜鉛で還元する方法等が知られて
いる。 (Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 26
967~968 (1950)) しかし、いずれの
方法も最終的に還元工程を要し、従って廃水処理
が困難であるから、コスト的にみて工業的に満足
できる方法とは言い難い。

特開平2-48564 (3)

エノールについては、4-クロロニトロゼンゼン、2-クロロニトロベンゼンに水酸化ナトリウムあるいは硝化ナトリウムを作用させる方法 (J.A.C.S. 46, 1308 (1924), 68, 498 (1946)) が知られているが、反応容積が大きくなり、従って装置上からみても、また収率面からみても工業的に満足すべき方法とは言い難い。

④4-アセチルチオフェノールについては、チオフェノールをクロル酢酸と反応して得られるフェニルチオ酢酸をアセチル化した後、酸化分解して得る方法 (J.O.C. 28, (11) 3077~82 (1963)) が知られているが、複雑な工程を経る必要があり、また極めて低収率であるため工業的に満足すべき方法ではない。

⑤その他の4-ベンズイルチオフェノールなどについても未だ有用な方法は知られていない。

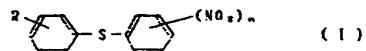
(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは、これら核置換チオフェノールの工業的に有利な製造方法を見出すべく試験研究し、工業原料として容易に入手し得るチオフェノール

類に着目した。

しかしながらチオフェノール類にはチオール基が存在するため直接ハロゲン化、スルホン化、ニトロ化、アセチル化等の求電子置換反応をしようと/orもチオール基と反応してしまうので直接目的とする核置換チオフェノール誘導体を得ることは出来ない。このため、チオール基を例えばクロル酢酸等により保護して求電子置換反応を行った後、保護基を脱離する方法もあるが、コスト面を考えた場合、工業的に有用な方法とは言えない。

そこで本発明者らは、チオフェノール類を原料とする核置換チオフェノール誘導体の工業的製造方法について試験検討を重ねた結果一般式 (I)



(ここに R は前記と同じであり、n は 1 または 2 の整数を示す。)

で表わされるニトロジフェニルスルフィド類を出发原料として用いこれに求電子置換反応させて、

一般式 (II)



(ここに R, R, n, m は前記と同じである。) で表わされる核置換ニトロジフェニルスルフィド類となし、これに一般式 (III)



(ここに R は前記と同じである。)

で表わされるチオフェノール類と反応させれば塩基の存在下で容易に (II) の求電子置換アルキル

フェニルチオ基 ($\text{R}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-$) と (III) の

アルキルフェニルチオ基 ($\text{R}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-$) との

間に交換反応が起こり、前記一般式 (IV) で表わされる核置換チオフェノール誘導体を高収率で得ることができること、また、

同時に (II) のニトロフェニル基

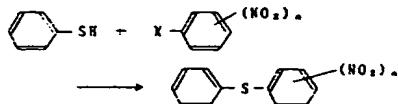


チオ基が結合して (I) のニトロジフェニルスルフィド類を生成するので、これを出发原料に核膜使用できることを見出し、本発明に到達した。

上述の如く、本発明は電子吸引性の強いニトロ基の作用を利用し、一般式 (II) におけるニトロフェニル基とイオウ原子の間の結合力を弱め、求電子置換アルキルフェニルチオ基とアルキルフェニルチオ基の交換反応を行い、従来直接反応では得ることが困難であった核置換チオフェノール誘導体を簡単な工程によって巧みに得ることができたものである。

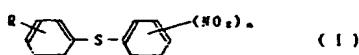
なお一般式 (I) で表わされる出发原料のニトロジフェニルスルフィド類は、チオフェノールとハロニトロベンゼンを水酸化ナトリウムの如き塩基の存在下、下記反応式に従って反応させることにより容易に定量的に製造することができる。

特開平2-18564 (4)



(ここに X はハロゲン原子を示し、n は前記と同じである。)

アルキル基などで置換された

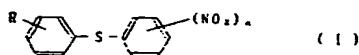


を得るには、アルキル基など前記 R の種類により、従来公知の方法でアルキル基などを導入したチオフェノール類を用いるか、あるいは本発明の方法を利用して製造した核置換チオフェノールを原料として用いることにより製造することが出来る。

(問題点を解決するための手段)

本発明の目的は核置換チオフェノール誘導体の新規な製造方法を提供することにあり、その要旨は

一般式 (I)



(ここに R は水素原子、C1 ~ C6 のアルキル基、ニトロ基またはハロゲン原子を、n は 1 または 2 の整数を示す。)

で表わされるニトロジフェニルスルフィド類を求電子置換反応させて、

一般式 (II)



(ここに R はハロゲン原子、スルホン酸もしくはそのアルカリ金属塩、ニトロ基、アセチル基、カルボキシル基、またはベンゼンスルホニル基を、n は n に依存せず 1 または 2 の整数を示す。また R は前記と同じである。)

で表わされる核置換ニトロジフェニルスルフィド類となしこれを塩基の存在下

一般式 (III)



(ここに R は前記と同じである。)

で表わされるチオフェノール類と反応させ

一般式 (IV)



(ここに R, m, n は前記と同じである。)

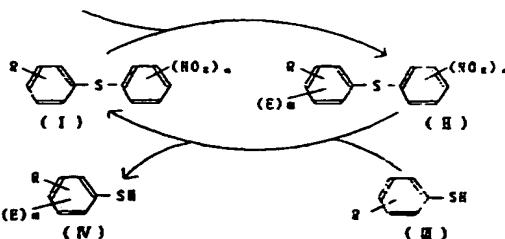
で表わされる核置換チオフェノール誘導体を製造し、同時に生成する一般式 (III) で表わされるニトロジフェニルスルフィド類をキャリアーとしてリサイクルすることを特徴とする核置換チオフェノール誘導体の製造方法である。

即ち一般式 (II) で表わされる核置換ニトロジフェニルスルフィド類は一般式 (I) で表わされるニトロジフェニルスルフィド類を求電子反応試剤 E- (E- は前記と同じものを示す。) を用いて求

電子置換反応させることにより製造することができる。これに一般式 (IV) で表わされるチオフェノール類を反応させ、一般式 (IV) で表わされる核置換チオフェノール誘導体と一般式 (I) で表わされるニトロジフェニルスルフィド類を同時に製造し、(IV) を取得して (I) をキャリアーとしてリサイクルする。

下記反応式に示すリサイクル反応により実質上チオフェノール類と求電子試剤により一部を除きほとんど定量的な高収率で各種の核置換チオフェノール誘導体を製造できることが本反応の大きな特徴であり、これまでに見られなかった画期的な発明である。

E- (求電子反応試剤)



特開平2-18564 (5)

本発明者らの見い出した所によると、一般式(I)で示されるジフェニルスルフィド類のように一方のベンゼン環にニトロ基を1~2個置換したジフェニルスルフィドは、ハロゲン、スルホン酸、ニトロ基、アセチル基、カルボキシル基、ベンゼンスルホニル基などの求電子試剤と反応して、相当する核置換ニトロジフェニルスルフィド類となる。これに一般式(II)で表わされるチオフェノール類を反応させると、前述した作用機構によって交換反応が起こり、一部の場合を除き、高収率で核置換チオフェノール誘導体を得ることができること。

また、交換反応と同時に生成したニトロジフェニルスルフィド類をキャリアーとして循環使用することができるので、新たに求電子反応試剤とチオフェノール類を加えて行けば、結果的にこれらが直接反応した形の核置換チオフェノール誘導体を工業的に有利に製造することができる。

以下本発明の実施態様について説明する。

一般式(I)の化合物としては2,4-ジニトロフ

ェニルフェニルスルフィド、4-ニトロフェニルフェニルスルフィド、2-ニトロフェニルスルフィド、2,6-ジニトロフェニルスルフィドなどが挙げられるが、中でも2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドを用いると好結果が得られる。

本発明の目的物である一般式(IV)の化合物としては4-クロロチオフェノール、2-クロロチオフェノール、4-ブロモチオフェノール、2-ブロモチオフェノール、4-フルオロチオフェノール、2-フルオロチオフェノール、2,4-ジクロロチオフェノール、2,4-ジブロモチオフェノール、4-メルカプトベンゼンスルホン酸もしくはそのナトリウム塩又はカリウム塩、4-ニトロチオフェノール、2-ニトロチオフェノール、4-アセチルチオフェノール、4-メルカプトフェニルフェニルスルホンなどの他、一般式(II)において予め、C₁~C₆のアルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子などで置換されたチオフェノール類を用いればさらに多くの化合物を得ることができる。かかるチオフェノール類の例としては、3-

メチルチオフェノール、4-メチルチオフェノール、4-イミドチオフェノール、4-エチルチオフェノール、2,5-ジメチルチオフェノール、2,3-ジメチルチオフェノール、2-ニトロチオフェノール、4-ニトロチオフェノール、3-クロロチオフェノール、5-クロロチオフェノール、などを挙げることができる。これらのチオフェノール類を得るために従来公知の方法を用いることもでき、また本発明の方法を利用してチオフェノールから製造することもできる。これらのチオフェノール類に本発明の方法を適用すれば例えば、3,4-ジクロロチオフェノール、2,4,5-トリクロロチオフェノール、2,5ジクロロチオフェノール、2,4,6-トリクロロチオフェノール、3-メチル4-ニトロチオフェノール、など各種の化合物を製造することができる。

従って目的とする化合物(IV)に対応して求電子反応試剤を選択することにより一般式(II)の化合物としては、4-クロロフェニル2'、4'-ジニトロフェニルスルフィド、2-クロロフェ

ニル2'、4'-ジニトロフェニルスルフィド、2,4-ジクロロフェニル2'、4'-ジニトロフェニルスルフィド、4-クロロフェニル4'-ニトロフェニルスルフィド、2-クロロフェニル4'-ニトロフェニルスルフィド、4-ブロモフェニル2'、4'-ジニトロフェニルスルフィド、2,4-ジブロモフェニル2'、4'-ニトロフェニルスルフィド、4-(2'、4'-ジニトロフェニルチオ)ベンゼンスルホン酸ナトリウム、4-(2'、4'-ジニトロフェニルチオ)ベンゼンスルホン酸カリウム、4-(2'、4'-ジニトロフェニルチオ)ベンゼンスルホン酸、4-(4'-ニトロフェニルチオ)ベンゼンスルホン酸、4-(4'-アセチルフェニル2'、4'-ジニトロフェニルスルフィド、4-カルボキシフェニル2'、4'-ジニトロフェニルスルフィド、4-ベンゼンスルホニル2'、4'-ジニトロフェニルスルフィド等多くの化合物を挙げることができる。要は、求電子反応試剤とチオフェノール類を適宜選択する

特開平2-48564 (6)

ことにより、それらが直接反応した形の化合物を得ることができるのである。

一般式(1)のニトロジフェニルスルフィド類に求電子置換反応させることにより一般式(II)の核置換ニトロジフェニルスルフィド類を得る反応は一部の求電子置換反応を除いて極めて高い収率で進行する。

求電子置換反応としては、クロル化、ブロム化等のハロゲン化反応、ニトロ化反応、スルホン化反応、アセチル化反応、ベンゼンスルホニル化反応等が挙げられる。

実際に用いる反応試剤としては、ハロゲン化反応の場合は、塩素ガス、臭素等を、ニトロ化反応の場合、発煙硝酸、硝酸と硫酸の混酸等を、スルホン化反応の場合は、クロル硫酸、無水硫酸、硫酸等を、アセチル化反応の場合は、無水酢酸、塩化アセチル等を、ベンゼンスルホニル化反応の場合は、ベンゼンスルホニルクロライド等を使用することができ、反応条件としては特殊なものでなく、いずれも通常用いられる条件で行うことができる。

水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート等を使用するすることができるが通常水酸化ナトリウムを使用するのが経済的に有利である。

反応温度は通常20℃～100℃好ましくは30℃～70℃の範囲で行なわれる。反応温度が高過ぎると副反応が起こり、低過ぎると反応速度が遅くなり過ぎるので操作上好ましくない。反応溶媒としては前記一般式(1)から(II)の場合と同様、低級アルコール類、エーテル類、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類ならびに、水およびこれらの混合物を使用することができるが、リサイクル反応を考慮すると、水と非水系溶媒、特にハロゲン化炭化水素類との2相系溶媒中で反応させると好結果が得られる。

きる。反応温度は20℃～100℃好ましくは30℃～70℃の範囲で行なわれる。この際の反応溶媒としては夫々の求電子置換反応に適当な溶媒を用いることができ特に限定されるものではないが、リサイクル反応を考慮して、メクノール、エタノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、塩化メチレン、2塩化エチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等または水およびそれらの混合物を使用することができるが、特に水とハロゲン化炭化水素類との2相系溶媒を用いて有利にリサイクル反応させることができる。

次に一般式(II)の核置換ニトロジフェニルスルフィド類と一般式(III)のチオフェノール類を塩基の存在下に反応させ、一般式(IV)の核置換チオフェノール誘導体と一般式(1)のニトロジフェニルスルフィド類を得る反応は極めて高い収率で進行する。塩基としては水酸化ナトリウム、

(実施例)

以下実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。

実施例-1

4-クロロチオフェノール、2-クロロチオフェノールの合成

攪拌機、温度計、塩素ガス導入管、および冷却管を備えた1“4つロフラスコに、キャリヤーとして2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィド55.2g(0.2モル)、と2塩化エチレン400gを仕込み溶解した。これに極少量の塩化アルミニウムを添加し、35～40℃の範囲で2時間にわたり求電子試剤の塩素ガス14.5gを吹き込み、さらに30分間同温度で攪拌し求電子置換反応させた。

次に水200gを加え、さらに20%水酸化ナトリウム溶液により水層を中和した。分析の結果この溶液の中には4-クロロフェニル-2,4-ジニトロフェニルスルフィドと2-クロロフェニル-2,4-ジニトロフェニルスルフィドが79:21

特開平2-48564 (7)

の割合で存在していた。

(液体クロマトグラフィー(以下LCと略す)により確認した。)

この溶液にチオフェノール22.0 g(0.2モル)、水酸化ナトリウム8.0 g(0.2モル)、水100 gの溶液を加え、さらに40℃にて2時間攪拌して交換反応を完結させた。その後、水層は5.0%硫酸にてpH=1とし2塩化エチレンで生成物を抽出し得ることにより精製された4-クロロチオフェノールと2-クロロチオフェノールの混合物(79:21)27.8 gを得た。2,4-ジニトロフェニルスルフィドに対する全収率は9.6.2%であった。この両者は常法により分離することができ、4-クロロチオフェノール(融点53~54℃)と2-クロロチオフェノール(沸点79~80℃/1.0mmHg)を得た。

また二塩化エチレン層には、2,4-ジニトロフェニルスルフィド53.3 gを含有していた。回収率は、9.6.6%であった。この2,4-ジニトロフェニルスルフィドはキャリヤーとして循環使用す

ることができるものであった。

実施例-2~3

4-クロロチオフェノール、2-クロロチオフェノールの合成

キャリヤーの2,4-ジニトロフェニルスルフィドとして、実施例-2は、実施例-1で得られた2,4-ジニトロフェニルスルフェニルスルフィドの二塩化エチレン溶液を、さらに実施例-3は、実施例-2で得られた2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドの二塩化エチレン溶液を循環使用した以外は実施例-1と同様の操作を行い第1表に示す結果を得た。

第1表

実施例	4-クロロチオフェノール、2-クロロチオフェノールの合計	全収率	2,4-ジニトロフェニルスルフィドの合計	回収率
	4-クロロチオフェノール 2-クロロチオフェノール (%)	2,4-ジニトロフェニルスルフィド (%)		
2	9.6.5 (79:21)	9.6.2		
3	9.6.3 (79:21)	9.6.8		

実施例-4

4-ブロモチオフェノール、2-ブロモチオフェノールの合成

求電子試剤の塩素ガスを真露に変えた以外は実施例-1と同様の操作を行い、臭素で精製された4-ブロモチオフェノールと2-ブロモチオフェノールの混合物(86:14)を得た。2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドに対する全収率は97.1%であった。この両者を常法により分離し、4-ブロモチオフェノール(融点74~75℃)と2-ブロモチオフェノール(沸点90~92℃/5.5mmHg)を得た。また二塩化エチレン層から回収率9.6.5%で2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドを回収した。これはキャリヤーとして循環使用できるものであった。

実施例-5

4-メルカプトベンゼンスルホン酸ナトリウムの合成

搅拌器、温度計、および冷却管を備えた500 ml四口フラスコにキャリヤーとして2,4-ジニ

トロフェニルフェニルスルフィド27.6 g(0.1モル)とクロロホルム200 gを仕込み溶解した。これに求電子試剤のクロルスルホン酸12.2 g(0.105モル)を40℃にて滴下し、さらに50℃にて3時間攪拌した。この時点で求電子置換反応された4-(2,4-ジニトロフェニルチオ)ベンゼンスルホン酸が生成していた。(LCにより確認した。)この反応液に水100 gを加え、さらに20%水酸化ナトリウム水溶液にて反応液を中和した。

その後、チオフェノール11.0 g(0.1モル)、水酸化ナトリウム4.0 g(0.1モル)、水50 gの溶液を加え、50℃にて3時間攪拌して交換反応を完結させた。反応終了後、水層を過塩乾固し、メタノール可溶分を抽出することにより精製された4-メルカプトベンゼンスルホン酸ナトリウム(融点300℃以上)20.7 gを得た。2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドに対する収率は97.8%であった。また、クロロホルム層は2,4-ジニトロフェニルスルフィド26.6 gを含

特開平2-48564 (8)

有していた。回収率は 96.4% であった。この 2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドはキャリヤーとして循環使用できるものであった。

実施例 - 6 ~ 7

4-メルカプトベンゼンスルホン酸ナトリウムの合成

キャリヤーの 2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドとして実施例 - 6 は実施例 - 5 で得られた 2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドのクロロホルム溶液を、さらに実施例 - 7 は実施例 - 6 で得られた 2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドのクロロホルム溶液を使用した以外は実施例 - 5 と同様の操作を行い、第 2 表に示す結果を得た。

第 2 表

実施例	4-メルカプトベンゼン スルホン酸ナトリウム	收率 (%)	2,4-ジニトロフェニル フェニルスルフィド	回収率 (%)
	ナトリウム		ナトリウム	
6	96.1		97.4	
7	97.3		97.1	

フェニルフェニルスルフィドに対する収率は 96.1% であった。

また、二塩化エチレンには 2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィド 26.3 g を含有しており、回収率は 95.3% であった。これもキャリヤーとして循環使用できるものであった。

実施例 - 9

2,4-ジクロロオフェノールの合成

求電子試剤として塩素ガス 29.0 g (実施例 - 1 では塩素ガス 14.5 g) を吹き込んだ以外は実施例 - 1 と同様の操作を行い、求電子置換反応させ、チオフェノールの抜置換された 2,4-ジクロロチオフェノール (沸点 115°C / 8 mmHg) を得た。2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドに対する収率は 94.9% であった。また、2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィドの回収率は 95.1% であった。

実施例 - 10

4-クロロチオフェノール、2-クロロチオフェノールの合成

実施例 - 8

4-ニトロチオフェノールの合成

攪拌機、温度計および冷却管を備えた 500 mL 4 口フラスコに、キャリヤーとして 2,4-ジニトロフェニルフェニルスルフィド 27.6 g (0.1 モル) と 2 塩化エチレン 200 g を仕込み溶解した。これに 98% 硫酸 50 g を添加し、さらに求電子試剤の 94% 発煙硝酸 7.0 g (1.04 モル) を 50°C にて滴下し、10°C にて 3 時間攪拌した。次に水 200 g を加え 10% 水酸化ナトリウム溶液により水層を中和した。この溶液の中には求電子置換反応された 2,4-ジニトロフェニル 4-ニトロフェニルスルフィドが存在していた。(LC により確認した。) この溶液にチオフェノール 1.0 g (0.1 モル)、水酸化ナトリウム 4.0 g (0.1 モル)、水 100 g の溶液を加え、さらに 50°C にて 3 時間攪拌して交換反応を完結させた。その後水層は 50% 硫酸にて pH = 1 とし、析出した結晶を汎用洗浄された 4-ニトロチオフェノール 14.9 g を得た。(融点 77°C) 2,4-ジニトロ

フェニルスルフィドの代わりに、同モル数の 4-ニトロフェニルフェニルスルフィドを用いた以外は実施例 - 1 と同様の操作を行い、抜置換された 4-クロロチオフェノールと 2-クロロチオフェノールの混合物 (86 : 14) を得た。4-ニトロフェニルフェニルスルフィドに対する収率は、26.3% であり 4-ニトロフェニルスルフィドの回収率は 25.1% であった。

実施例 - 11 ~ 18

各種抜置換チオフェノール誘導体の合成

キャリヤー (1) として第 3 表に示すニトロジフェニルスルフィド類を用い、原料 (E) 及び原料 (S) として第 3 表に示す求電子試剤、及びチオフェノール類を用い実施例 - 1 と同様の操作を行い、第 3 表に示す結果を得た。

図3表

実施例	4+リヤー (I)	IR4 (E)		IR4 (W)	
		(II)	光電子試料 (アセチルトリフュニカルスルフィド類) 光電子試料	(III)	光電子試料 (アセチルトリフュニカルスルフィド類) 光電子試料
実施例	4+リヤー (I)				
1.1	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem>
1.2	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>
1.3	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>
1.4	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>
1.5	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>

実施例	生成物 (IV)	生成物 (I) キャリヤー
1.1	4置換チオフェノール誘導体 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem> Y=91.2%	ニトロジフェニルスルフィド類 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)S-C(=O)c2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem> Y=90.8%
1.2	4置換チオフェノール誘導体 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem> (mp122°C) Y=90.1%	ニトロジフェニルスルフィド類 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)S-C(=O)c2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem> Y=90.1%
1.3	4置換チオフェノール誘導体 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem> (b.p 98°C/8mmHg) Y=95.3%	ニトロジフェニルスルフィド類 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)S-C(=O)c2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem> Y=94.1%
1.4	4置換チオフェノール誘導体 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem> (b.p 103~104°C/5mmHg) Y=94.8%	ニトロジフェニルスルフィド類 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)S-C(=O)c2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem> Y=94.0%
1.5	4置換チオフェノール誘導体 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem> Y=95.1%	ニトロジフェニルスルフィド類 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)S-C(=O)c2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem> Y=92.5%

実施例	4+リヤー (I)	原料 (II)		原料 (III)	
		4+リヤー (I)	光電子試料 (アセチルトリフュニカルスルフィド類) 光電子試料	4+リヤー (I)	光電子試料 (アセチルトリフュニカルスルフィド類) 光電子試料
実施例	4+リヤー (I)				
1.6	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>
1.7	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>
1.8	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>	<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem>

実施例	生成物 (IV)	生成物 (I) キャリヤー
1.6	4置換チオフェノール誘導体 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem> Y=9.4% (b.p 135~136°C/7mmHg)	ニトロジフェニルスルフィド類 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)S-C(=O)c2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem> Y=8.2%
1.7	4置換チオフェノール誘導体 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem> Y=5.3%	ニトロジフェニルスルフィド類 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)S-C(=O)c2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem> Y=5.1%
1.8	4置換チオフェノール誘導体 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)Sc2ccc(cc2)C=C</chem> (mp251~253°C) Y=30.2%	ニトロジフェニルスルフィド類 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)S-C(=O)c2ccc(cc2)[N+]([O-])=O</chem> Y=31.1%

(発明の効果)

本発明の方法によれば、ニトロジフェニルスルフィド類をキャリヤーとして使用し、これに求電子反応試剤とチオフェノール類を反応させることにより、簡単な操作で、これまで直接反応できなかったチオフェノール類と求電子反応試剤からなる各種の核置換チオフェノール誘導体を、高純度、高収率で得ることができる。しかも前記キャリヤーは活潑使用できるので、廃液処理などの厄介な問題もなく、これら核置換チオフェノール誘導体を工業的に有利に製造することができる。

出願人 製鉄化学工業株式会社

代表者 増田裕治

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.